Oftalmologia e Otorrinolaringologia
Edição X
EDITORA PASTEUR



Capítulo 8

RINOSSINUSITE CRÔNICA: BASES CLÍNICAS, ENDÓTIPOS E NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

VINICIUS CARLOS JACOBS[1]
RAYSSA NANNI DE CARVALHO[1]
JOÃO CARLOS RUIZ DE CAMPOS LIMA[1]
MARIANA RACHAS REIS[1]

[1]Discente - Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Palavras-chave: *Rinossinusite Crônica; Polipose Nasal; Terapia Biológica.*

DOI **10.59290/7063409292**

INTRODUÇÃO

A rinossinusite crônica (RSC) é uma doença inflamatória heterogênea da mucosa nasal e dos seios paranasais, caracterizada pela persistência, por pelo menos 12 semanas, de sintomas como obstrução nasal, rinorreia, dor ou pressão facial e comprometimento do olfato, associados a evidências objetivas de inflamação à endoscopia nasal e/ou à tomografia computadorizada (FOKKENS *et al.*, 2020; PAYNE *et al.*, 2025). Sua elevada prevalência e seu caráter persistente ou recorrente conferem à doença expressiva relevância clínica e socioeconômica, com repercussões sobre a qualidade de vida, sono e produtividade. A associação frequente com comorbidades respiratórias, particularmente a asma, contribui para a complexidade do manejo clínico. Tradicionalmente, a RSC é classificada em dois fenótipos principais, sendo com pólipos nasais (RSCcPN) e sem pólipos nasais (RSCsPN), as quais apresentam diferenças em suas manifestações clínicas, evolução e resposta terapêutica. Embora essa divisão permaneça relevante para a prática clínica, a variabilidade observada entre pacientes com apresentações fenotípicas semelhantes evidencia que a presença ou ausência de pólipos não contempla integralmente a heterogeneidade dos mecanismos inflamatórios envolvidos na doença.

A avaliação diagnóstica da RSC exige a integração entre história clínica, exame otorrinolaringológico e documentação objetiva da inflamação nasossinusal, complementada por instrumentos padronizados de avaliação da gravidade e da resposta terapêutica, como *o Sinonasal Outcome Test*-22 (SNOT-22), os escores endoscópicos e tomográficos e os testes de função olfatória. O tratamento convencional permanece fundamentado na irrigação nasal com solução salina, no uso de corticosteroides intranasais e no controle das comorbidades, enquanto corticosteroides sistêmicos podem ser utilizados em situações selecionadas. A cirurgia endoscópica nasossinusal mantém papel relevante nos pacientes com doença persistente apesar do tratamento clínico otimizado, contribuindo para a remoção de tecido inflamatório, a restauração da ventilação e drenagem dos seios paranasais e a melhora do acesso das terapias tópicas. Entretanto, a persistência ou recorrência da inflamação após intervenções convencionais evidencia a necessidade de compreender os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na manutenção da doença e de desenvolver estratégias terapêuticas individualizadas (PAYNE *et al.*, 2025; SHIN *et al.*, 2025).

Os avanços na compreensão da imunopatogênese da RSC permitiram identificar diferentes padrões inflamatórios, particularmente os tipos T1, T2 e T3, associados a mecanismos celulares e moleculares específicos. A inflamação tipo 2, frequentemente predominante na RSC grave com pólipos nasais, envolve mediadores como IL-4, IL-5, IL-13 e IgE, além de alarminas epiteliais que contribuem para a manutenção da resposta inflamatória. O reconhecimento dessas vias fundamentou o desenvolvimento de terapias biológicas direcionadas, ampliando as possibilidades de tratamento individualizado (TOPPILA-SALMI *et al.*, 2025; KATO; KITA, 2025).

As terapias biológicas direcionadas à inflamação tipo 2 demonstraram benefícios sobre a extensão da polipose, os sintomas nasais, a função olfatória e a qualidade de vida em pacientes com doença grave. Os avanços recentes, incluindo o bloqueio da TSLP, ampliaram as perspectivas terapêuticas e reforçaram a importância da estratificação clínica e imunológica. Entretanto, a ausência de biomarcadores preditivos suficientemente validados ainda limita a es-

colha individualizada entre os diferentes agentes biológicos, constituindo um dos principais desafios para a aplicação da medicina de precisão na RSC (ANSELMO-LIMA *et al.*, 2024; LIPWORTH *et al.*, 2025).

Diante desse cenário, o presente capítulo tem como objetivo sintetizar as evidências científicas recentes sobre os fundamentos clínicos, fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos da rinossinusite crônica, com ênfase na identificação dos diferentes padrões inflamatórios e em suas implicações para o desenvolvimento de terapias direcionadas.

MÉTODO

O presente capítulo foi desenvolvido por meio de uma revisão integrativa da literatura, fundamentada no referencial metodológico de Whittemore e Knafl (2005), com o objetivo de reunir e analisar criticamente as evidências científicas acerca dos fundamentos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos da rinossinusite crônica (RSC). A revisão enfatizou os avanços na caracterização dos endótipos inflamatórios, na aplicação clínica de biomarcadores e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas, buscando integrar os conhecimentos consolidados sobre a doença às perspectivas contemporâneas da medicina de precisão.

A seleção bibliográfica foi orientada por publicações científicas entre janeiro de 2023 e setembro de 2026, abrangendo os principais avanços relacionados à avaliação clínica, ao tratamento convencional, à cirurgia endoscópica nasossinusal e às terapias biológicas. Foram selecionadas 14 publicações científicas centrais, incluindo ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises, considerando sua relevância clínica, qualidade metodológica, atualidade e contribuição para os objetivos da revisão. Foram priorizados estudos publicados em periódicos científicos de impacto reconhecido. Adicionalmente, foram incorporadas diretrizes, consensos internacionais e revisões mecanísticas de referência, incluindo publicações anteriores a 2023 consideradas essenciais à fundamentação dos conceitos diagnósticos, fisiopatológicos e terapêuticos da RSC.

Foram considerados elegíveis estudos relacionados à RSC com e sem pólipos nasais, abrangendo aspectos epidemiológicos, mecanismos inflamatórios, avaliação diagnóstica e intervenções clínicas ou cirúrgicas. Foram excluídas publicações exclusivamente relacionadas à rinossinusite aguda, relatos isolados sem contribuição relevante, editoriais, cartas e estudos sem relação direta com os objetivos da revisão. Nos estudos terapêuticos, foram considerados especialmente os efeitos sobre a extensão da polipose nasal, a intensidade dos sintomas, a função olfatória, a qualidade de vida, a necessidade de corticosteroides sistêmicos ou intervenções cirúrgicas e a segurança dos tratamentos. A interpretação das evidências considerou as diferenças entre os delineamentos, as características das populações, a presença de grupos comparadores e as limitações relacionadas à heterogeneidade metodológica e clínica dos estudos.

Por fim, os achados foram comparados e organizados por síntese temática, conforme recomendado para revisões integrativas, nos seguintes eixos: epidemiologia e impacto clínico; fisiopatologia e classificação fenotípica; diagnóstico e avaliação de gravidade; tratamento clínico e cirurgia endoscópica nasossinusal; endótipos inflamatórios e biomarcadores; terapias biológicas; seleção terapêutica individualizada; e remissão clínica e perspectivas terapêuticas. A síntese buscou relacionar os fundamentos clínicos da RSC aos avanços recentes na compre-

ensão de seus mecanismos inflamatórios, considerando a consistência das evidências e os limites de sua aplicabilidade clínica, com ênfase na integração entre tratamento convencional, intervenções cirúrgicas e terapias direcionadas.

RESULTADOS

Epidemiologia e impacto clínico da rinossinusite crônica

A rinossinusite crônica apresenta elevada prevalência populacional e importante heterogeneidade epidemiológica. Em revisão sistemática e metanálise, Min *et al.* (2025) analisaram 28 estudos populacionais, abrangendo mais de 237 milhões de participantes de 20 países. A prevalência global agrupada da RSC foi estimada em 8,71% (IC95%: 6,69–11,33%), enquanto a prevalência da RSC com pólipos nasais (RSCcPN) foi de 0,65% (IC95%: 0,56–0,75%). Os autores identificaram variações conforme região geográfica, faixa etária e características clínicas, com maior prevalência entre adultos, tabagistas, indivíduos com obesidade e pacientes com comorbidades, particularmente asma. Entretanto, a heterogeneidade dos critérios diagnósticos e das populações avaliadas limita a comparação direta entre os estudos e a extrapolação dessas estimativas para diferentes contextos assistenciais (MIN *et al.*, 2025).

Além da elevada frequência, a RSC apresenta repercussões clínicas que ultrapassam as manifestações nasossinusais. A persistência da obstrução nasal, da secreção e do comprometimento olfatório pode interferir no sono, no desempenho funcional e na qualidade de vida. A associação com a asma e outras condições inflamatórias respiratórias acrescenta complexidade ao acompanhamento, especialmente nos pacientes com doença grave e recorrente. A classificação tradicional em RSCcPN e RSC sem pólipos nasais (RSCsPN) permite reconhecer apresentações clínicas distintas, mas não explica integralmente as diferenças individuais na evolução da doença e na resposta ao tratamento (FOKKENS *et al.*, 2020; TOPPILA-SALMI *et al.*, 2025).

Fisiopatologia e classificação fenotípica

A fisiopatologia da RSC envolve a interação entre alterações da barreira epitelial, disfunção do transporte mucociliar, estímulos ambientais e ativação persistente de diferentes componentes da resposta imunológica. A perda da integridade da barreira epitelial pode favorecer a exposição da mucosa a agentes ambientais e desencadear a liberação de mediadores inflamatórios, contribuindo para o recrutamento de células imunes, remodelamento tecidual e manutenção da inflamação. Entretanto, a intensidade e a natureza dessas respostas variam entre os pacientes, produzindo manifestações clínicas semelhantes a partir de mecanismos celulares e moleculares distintos (KATO; KITA, 2025; TOPPILA-SALMI *et al.*, 2025).

A classificação fenotípica baseada na presença ou ausência de pólipos nasais permanece relevante para a caracterização clínica e o planejamento terapêutico. A RSCcPN frequentemente apresenta inflamação eosinofílica do tipo 2, especialmente em determinadas populações ocidentais, e pode coexistir com asma e doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não esteroidais. Entretanto, padrões inflamatórios não tipo 2 também podem estar presentes na RSCcPN, assim como a inflamação tipo 2 pode ocorrer na RSCsPN. Dessa forma, a classificação fenotípica não permite determinar isoladamente o mecanismo imunológico predominante, justificando sua complementação pela caracterização dos padrões inflamatórios (TOPPILA-SALMI *et al.*, 2025).

Essa heterogeneidade também se manifesta na resposta terapêutica. Pacientes com apresentações clínicas semelhantes podem apresentar diferentes graus de controle com intervenções tópicas, cirurgia endoscópica ou tratamentos sistêmicos. O reconhecimento dessas diferenças contribuiu para a ampliação da abordagem tradicional, anteriormente concentrada na extensão anatômica da doença, em direção à integração entre fenótipo clínico, atividade inflamatória, comorbidades e mecanismos moleculares (KATO; KITA, 2025; TOPPILA-SALMI *et al.*, 2025).

Diagnóstico e avaliação de gravidade

A avaliação diagnóstica contemporânea da RSC integra história clínica, exame otorrinolaringológico e documentação objetiva da inflamação nasossinusal. A diretriz norte-americana atualizada de 2025 reforça a necessidade de diferenciar a RSC de episódios isolados de rinossinusite aguda e de outras condições capazes de produzir sintomas semelhantes, recomendando a confirmação diagnóstica por visualização direta da inflamação ou por tomografia computadorizada. A identificação da presença ou ausência de pólipos nasais constitui uma etapa importante da avaliação, considerando suas implicações para o acompanhamento e a seleção terapêutica (PAYNE *et al.*, 2025).

A endoscopia nasal permite identificar pólipos, edema, secreções e outras alterações da mucosa, enquanto a tomografia computadorizada contribui para caracterizar a extensão do acometimento nasossinusal e orientar o planejamento cirúrgico. Entretanto, a gravidade da RSC não deve ser determinada exclusivamente pela extensão radiológica ou endoscópica, uma vez que essas medidas não representam necessariamente a intensidade dos sintomas ou seu impacto funcional. Instrumentos padronizados, como o *Sinonasal Outcome Test*-22 (SNOT-22), o *Nasal Polyp Score* (NPS) e os escores de Lund-Kennedy e Lund-Mackay, permitem avaliar dimensões complementares da doença e monitorar a resposta ao tratamento (FOKKENS *et al.*, 2020; PAYNE *et al.*, 2025).

O comprometimento olfatório constitui um componente particularmente relevante dessa avaliação, devido à sua frequência na RSCcPN e às repercussões sobre a qualidade de vida. Em revisão sistemática envolvendo 44 estudos, Alobid *et al.* (2024) analisaram os resultados olfatórios após tratamento clínico convencional, cirurgia endoscópica e terapias biológicas. As diferentes intervenções estiveram associadas à melhora da função olfatória, embora a heterogeneidade dos instrumentos utilizados e a ausência de informações uniformes sobre a magnitude clinicamente relevante das mudanças tenham limitado as comparações diretas. Esses achados reforçam a importância de incorporar testes olfatórios objetivos à avaliação clínica, complementando a percepção subjetiva do paciente e os demais indicadores de gravidade (ALOBID *et al.*, 2024).

Tratamento clínico convencional e cirurgia endoscópica nasossinusal

O tratamento clínico da RSC permanece fundamentado na irrigação nasal com solução salina, na administração de corticosteroides tópicos e no controle das comorbidades associadas. A utilização de corticosteroides intranasais apresenta benefício no controle da inflamação e dos sintomas, embora a resposta possa variar conforme o fenótipo da doença, a modalidade de administração e a distribuição do medicamento na cavidade nasossinusal. Em revisão sistemática e metanálise de dez ensaios clínicos randomizados, envolvendo 751 pacientes com RSCsPN, Bhat *et al.* (2024) demonstraram melhora significativa dos escores sintomáticos com corticosteroides tópicos. Na análise por

modalidade de administração, dispositivos de liberação durante a exalação e cateteres nasossinusais apresentaram resultados favoráveis em comparação ao placebo, enquanto a administração convencional por *spray* não demonstrou diferença significativa na taxa de resposta.

A irrigação nasal com corticosteroides constitui uma estratégia adicional para ampliar a distribuição tópica do medicamento. Em metanálise de 26 estudos, abrangendo 1.464 pacientes, Magboul *et al.* (2025) observaram melhora dos escores de qualidade de vida e dos parâmetros endoscópicos após irrigação nasal com budesonida, incluindo benefícios em comparação à irrigação salina isolada. O benefício dessa estratégia também foi investigado em pacientes sem cirurgia nasossinusal prévia. Em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, Sant'Ana *et al.* (2026) avaliaram 52 pacientes com RSCcPN difusa associada à inflamação tipo 2, comparando irrigação nasal com budesonida à irrigação salina durante quatro semanas. O grupo tratado com budesonida apresentou maior melhora do SNOT-22, com diferença média entre os grupos de 18,1 pontos (IC95%: 3,4–32,8), além de redução significativa da intensidade dos sintomas e do escore endoscópico de pólipos nasais. Não foi identificada diferença significativa na avaliação objetiva da função olfatória. Os resultados demonstram o potencial da irrigação com corticosteroide mesmo em pacientes não operados, embora o tamanho amostral e o curto período de acompanhamento limitem sua extrapolação para resultados sustentados em longo prazo (SANT'ANA *et al.*, 2026).

Nos pacientes com doença persistente apesar do tratamento clínico otimizado, a cirurgia endoscópica nasossinusal permanece uma intervenção relevante para reduzir a carga inflamatória, remover tecido obstrutivo e ampliar o acesso das terapias tópicas aos seios paranasais. Em revisão sistemática de 55 revisões, Dewey *et al.* (2026) reuniram evidências sobre os resultados da cirurgia em diferentes domínios clínicos, incluindo sintomas e qualidade de vida. Os achados sustentaram a melhora após a intervenção em pacientes adequadamente selecionados, embora a heterogeneidade dos estudos e dos desfechos avaliados limite comparações diretas entre técnicas cirúrgicas e diferentes estratégias terapêuticas.

A eficácia da cirurgia em comparação ao tratamento clínico prolongado foi investigada no ensaio multicêntrico MACRO, publicado por Philpott *et al.* (2025). O estudo randomizou 514 pacientes com RSCcPN ou RSCsPN para cirurgia endoscópica, claritromicina por três meses ou placebo, todos associados ao tratamento intranasal. Aos seis meses, a cirurgia proporcionou melhora significativamente maior da qualidade de vida em comparação à claritromicina e ao placebo, com diferenças médias ajustadas no SNOT-22 de −18,13 e −20,44 pontos, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre claritromicina e placebo. Esses resultados reforçam o papel da cirurgia na RSC persistente e não sustentam a utilização rotineira e prolongada de claritromicina com a expectativa de benefício clínico adicional em populações semelhantes às estudadas (PHILPOTT *et al.*, 2025).

Endótipos inflamatórios e biomarcadores

A identificação das vias inflamatórias envolvidas representa um avanço na compreensão da heterogeneidade da RSC, permitindo relacionar diferentes mecanismos imunológicos às manifestações clínicas e às possibilidades terapêuticas. O relatório da *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) descreve a participação de respostas inflamatórias dos tipos 1, 2 e 3, que podem coexistir em diferentes proporções e apresentar variações

conforme características individuais, ambientais e populacionais. Essa classificação complementa a divisão fenotípica tradicional, demonstrando que a presença de pólipos nasais não corresponde necessariamente a um único padrão imunológico (TOPPILA-SALMI *et al.*, 2025).

A inflamação tipo 1 caracteriza-se pela participação de respostas celulares associadas a linfócitos Th1 e interferon-gama (IFN-γ), enquanto o padrão tipo 3 envolve mediadores como IL-17 e IL-22, frequentemente relacionados ao recrutamento neutrofílico. A inflamação tipo 2, por sua vez, envolve a ativação de células Th2 e células linfoides inatas do tipo 2, com participação de IL-4, IL-5, IL-13, IgE e eosinófilos. A ativação dessas vias pode ser iniciada ou amplificada por alarminas epiteliais, como TSLP, IL-25 e IL-33, estabelecendo uma interface entre alterações da barreira mucosa e perpetuação da resposta inflamatória. Na RSCcPN grave, a inflamação tipo 2 apresenta particular relevância por sua associação com eosinofilia tecidual, remodelamento da mucosa e comorbidades respiratórias, especialmente a asma (KATO; KITA, 2025; TOPPILA-SALMI *et al.*, 2025).

A identificação desses mecanismos ampliou o interesse pela utilização de biomarcadores capazes de caracterizar a atividade inflamatória e auxiliar na estratificação clínica. Entre os marcadores atualmente utilizados ou investigados destacam-se a contagem de eosinófilos sanguíneos e teciduais, a IgE sérica e mediadores específicos presentes na mucosa nasossinusal. Entretanto, a identificação de inflamação tipo 2 não determina, isoladamente, qual agente biológico proporcionará maior benefício individual. A associação entre biomarcadores e resposta terapêutica permanece dependente do mecanismo de ação investigado, das características da população e dos desfechos considerados (TOPPILA-SALMI *et al.*, 2025; ANSELMO-LIMA *et al.*, 2024).

Nesse contexto, a caracterização imunológica apresenta utilidade crescente para identificar pacientes potencialmente elegíveis a terapias direcionadas, mas sua aplicação deve ser integrada à avaliação clínica. A presença de asma, a recorrência da polipose, o comprometimento olfatório, o histórico de corticosteroides sistêmicos e o impacto sobre a qualidade de vida fornecem informações complementares para caracterizar a gravidade da doença e orientar o acompanhamento terapêutico (ANSELMO-LIMA *et al.*, 2024).

Terapias biológicas e novas estratégias terapêuticas

O desenvolvimento de anticorpos monoclonais direcionados a componentes específicos da inflamação tipo 2 ampliou as possibilidades de tratamento da RSCcPN grave e não controlada. Os agentes investigados apresentam diferentes alvos moleculares, incluindo IgE, IL-5, receptor alfa de IL-5 (IL-5Rα), receptor alfa de IL-4 (IL-4Rα) e TSLP. Essas intervenções possibilitam modular vias envolvidas na manutenção da inflamação eosinofílica e na formação de pólipos nasais, oferecendo alternativas terapêuticas a pacientes com controle insuficiente após as intervenções convencionais. Entretanto, os benefícios observados variam conforme a população, o mecanismo de ação, a duração do tratamento e os desfechos avaliados (OURANOS *et al.*, 2026).

O bloqueio da sinalização mediada por IL-4 e IL-13 foi investigado em ensaios clínicos recentes com anticorpos dirigidos ao IL-4Rα. No estudo CROWNS-2, Shen *et al.* (2025) avaliaram o stapokibarte em pacientes com RSCcPN grave e não controlada, em ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Após 24 semanas, o tratamento

apresentou redução significativamente maior do escore endoscópico de pólipos nasais, com diferença média ajustada de −2,3 pontos em relação ao placebo (IC95%: −2,6 a −1,9), além de melhora da congestão nasal. Os resultados reforçam a relevância terapêutica da sinalização de IL-4 e IL-13 na inflamação tipo 2, embora a duração do acompanhamento e as características da população estudada devam ser consideradas na interpretação de seus benefícios em longo prazo.

A comparação direta entre diferentes alvos moleculares foi abordada no ensaio clínico EVEREST, no qual De Corso *et al.* (2025) randomizaram 360 pacientes com RSCcPN grave e asma concomitante para tratamento com dupilumabe, direcionado ao IL-4Rα, ou omalizumabe, direcionado à IgE. Após 24 semanas, o dupilumabe apresentou maior redução do escore de pólipos nasais e maior recuperação da função olfatória. Também foram observadas melhorias adicionais em parâmetros de congestão nasal e controle da asma. Entretanto, as diferenças identificadas correspondem à população específica do ensaio, não permitindo extrapolação automática para pacientes sem asma ou para outras apresentações da RSC (DE CORSO *et al.*, 2025).

O bloqueio de IL-5 constitui outra estratégia de intervenção sobre a inflamação eosinofílica. No ensaio clínico MERIT, Fujieda *et al.* (2024) avaliaram o mepolizumabe em pacientes com RSCcPN recrutados em centros do Japão, China e Rússia, utilizando como desfechos principais a extensão endoscópica da polipose nasal e a intensidade da obstrução nasal. Na população modificada de intenção de tratar, o mepolizumabe apresentou melhora significativa da obstrução nasal em comparação ao placebo, acompanhada de tendência favorável na redução do escore de pólipos nasais. Os resultados foram obtidos em uma população selecionada com características de inflamação eosinofílica, e a interpretação dos desfechos endoscópicos deve considerar as particularidades da análise utilizada no estudo (FUJIEDA *et al.*, 2024).

A evolução dessa classe terapêutica incluiu o desenvolvimento de agentes com maior duração de ação. Nos ensaios clínicos randomizados ANCHOR-1 e ANCHOR-2, Gevaert *et al.* (2025) investigaram o depemoquimabe, anticorpo anti-IL-5 de ação prolongada, em pacientes com RSCcPN não controlada. Os estudos randomizaram 540 participantes, dos quais 528 integraram a população de análise principal. Após 52 semanas, o depemoquimabe apresentou melhora estatisticamente significativa dos escores endoscópicos de pólipos nasais e da obstrução nasal em comparação ao placebo, com diferenças médias no escore de pólipos de −0,7 e −0,6 pontos nos estudos ANCHOR-1 e ANCHOR-2, respectivamente. A administração semestral introduz uma possibilidade de redução da frequência de aplicações, embora sejam necessários dados adicionais para estabelecer suas implicações sobre adesão, efetividade e segurança em longo prazo (GEVAERT *et al.*, 2025).

Mais recentemente, o bloqueio de alarminas epiteliais ampliou as possibilidades de intervenção sobre mecanismos situados a montante das vias inflamatórias tradicionais. No ensaio clínico WAYPOINT, Lipworth *et al.* (2025) randomizaram 408 adultos com RSCcPN grave e não controlada para receber tezepelumabe, anticorpo anti-TSLP, ou placebo, associados ao tratamento convencional, durante 52 semanas. O grupo tratado com tezepelumabe apresentou redução significativamente maior do escore de pólipos nasais, com diferença média de −2,08 pontos (IC95%: −2,40 a −1,76), e da congestão nasal, com diferença de −1,04 ponto (IC95%: −1,21 a −0,87). Também foram observadas melhoras da função olfatória e da qualidade de vida, incluindo diferença média de −27,44 pon-

tos no SNOT-22 em relação ao placebo. A indicação de cirurgia por polipose nasal ocorreu em 0,5% dos participantes tratados com tezepelumabe, em comparação a 22,0% no grupo placebo, enquanto o uso de corticosteroides sistêmicos foi registrado em 5,2% e 19,3%, respectivamente. Esses resultados demonstram o potencial terapêutico do bloqueio da TSLP em pacientes com doença grave, embora a durabilidade dos benefícios após a interrupção do tratamento permaneça uma questão relevante (LIPWORTH *et al.*, 2025).

A síntese comparativa dessas intervenções foi realizada por Ouranos *et al.* (2026), em revisão sistemática e metanálise em rede que incluiu 15 ensaios clínicos randomizados, totalizando 3.642 pacientes com RSCcPN grave. Foram analisados sete agentes biológicos: dupilumabe, omalizumabe, mepolizumabe, benralizumabe, depemoquimabe, tezepelumabe e stapokibarte. Os resultados evidenciaram diferenças na magnitude dos benefícios entre os medicamentos e conforme o período de acompanhamento, particularmente nos desfechos relacionados à extensão da polipose, à congestão nasal, à função olfatória e à qualidade de vida. Embora a análise tenha identificado benefícios expressivos com agentes direcionados ao IL-4Rα e à TSLP, as comparações predominantemente indiretas e as diferenças entre os ensaios limitam conclusões definitivas sobre a escolha terapêutica individual. A metanálise também incorporou estudos clínicos apresentados separadamente nesta revisão, devendo ser interpretada como síntese das evidências disponíveis, e não como uma fonte independente de novos participantes (OURANOS *et al.*, 2026).

Seleção terapêutica individualizada e complementaridade entre as intervenções

A incorporação das terapias biológicas ampliou a necessidade de integrar características clínicas, histórico terapêutico e informações imunológicas à seleção do tratamento. A diretriz brasileira de 2024 propõe uma avaliação multidimensional para a indicação de imunobiológicos na RSCcPN, considerando quatro componentes principais: impacto da doença sobre a qualidade de vida, extensão do acometimento nasossinusal, presença de comorbidades associadas à inflamação tipo 2 e biomarcadores inflamatórios. A elegibilidade também deve considerar o histórico cirúrgico e a existência de contraindicações à intervenção. Essa abordagem permite reconhecer pacientes com maior carga de doença, nos quais o tratamento convencional pode não proporcionar controle clínico satisfatório (ANSELMO-LIMA *et al.*, 2024).

A relação entre cirurgia endoscópica e terapias biológicas foi investigada por Chen *et al.* (2023), em metanálise em rede que reuniu cinco ensaios clínicos randomizados, envolvendo 1.748 pacientes com RSCcPN. Tanto a cirurgia quanto os agentes biológicos avaliados proporcionaram melhora de desfechos clínicos relevantes, incluindo sintomas nasais e qualidade de vida. Entretanto, a magnitude dos benefícios variou conforme a intervenção, o desfecho e o período de acompanhamento. O estudo identificou diferenças entre as estratégias nos resultados relacionados à obstrução nasal, à recuperação olfatória e ao SNOT-22, mas a natureza indireta das comparações e a heterogeneidade das populações limitam a definição de superioridade terapêutica generalizável (CHEN *et al.*, 2023).

Esses achados sustentam a necessidade de individualizar a seleção terapêutica conforme a gravidade, as comorbidades, o histórico de intervenções e os objetivos clínicos. A cirurgia endoscópica permanece relevante para pacientes com doença persistente apesar do tratamento clínico, enquanto os agentes biológicos am-

pliam as possibilidades de controle em situações de RSCcPN grave e não controlada, especialmente quando existem comorbidades associadas à inflamação tipo 2. A manutenção das terapias tópicas e o acompanhamento longitudinal permanecem componentes importantes do manejo, independentemente da modalidade de tratamento escolhida (ANSELMO-LIMA *et al.*, 2024; PAYNE *et al.*, 2025).

Remissão clínica e perspectivas terapêuticas

Os avanços terapêuticos ampliaram os objetivos do tratamento da RSC, incorporando a busca pela remissão clínica sustentada. O consenso EUFOREA de 2026 propôs critérios para sua caracterização na RSCcPN, incluindo controle da doença por pelo menos 12 meses, ausência de exacerbações, de sinais endoscópicos de inflamação ativa e de utilização de corticosteroides sistêmicos. Entretanto, a durabilidade da resposta após redução ou suspensão do tratamento e a aplicabilidade desses critérios a diferentes populações ainda necessitam de validação (VIRCHOW *et al.*, 2026).

Apesar dos benefícios demonstrados pelos ensaios clínicos recentes, persistem lacunas relacionadas à identificação de biomarcadores preditivos de resposta individual, à comparação direta entre os diferentes agentes biológicos e à definição da duração ideal do tratamento. A interpretação das evidências também permanece limitada pela heterogeneidade das populações, dos instrumentos de avaliação e dos períodos de acompanhamento. Dessa forma, a aplicação da medicina de precisão na RSC depende não apenas da identificação de mecanismos inflamatórios específicos, mas também do desenvolvimento de estratégias validadas de estratificação prognóstica e monitoramento longitudinal, capazes de integrar as características individuais do paciente aos resultados clínicos das diferentes modalidades terapêuticas (TOPPILA-SALMI *et al.*, 2025; OURANOS *et al.*, 2026).

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão evidenciam que a abordagem da rinossinusite crônica (RSC) vem passando por uma transformação progressiva, caracterizada pela integração entre os fundamentos clínicos consolidados e a identificação de mecanismos inflamatórios específicos. Nesse contexto, o reconhecimento dos diferentes perfis de resposta imunológica amplia a compreensão da fisiopatologia e oferece fundamentos para estratégias terapêuticas individualizadas. Entretanto, a identificação de um padrão inflamatório predominante não determina, isoladamente, a evolução clínica ou a resposta a uma intervenção específica (KATO; KITA, 2025; TOPPILA-SALMI *et al.*, 2025).

O tratamento convencional permanece fundamental no manejo da RSC, independentemente dos avanços relacionados às terapias direcionadas. As evidências recentes sustentam a utilização de corticosteroides tópicos e reforçam a importância da cirurgia endoscópica nasossinusal nos pacientes com doença persistente apesar do tratamento clínico otimizado (BHAT *et al.*, 2024; PHILPOTT *et al.*, 2025). A incorporação dos agentes biológicos amplia as possibilidades terapêuticas, particularmente na RSC grave com pólipos nasais associada à inflamação tipo 2. Entretanto, essas estratégias não devem ser interpretadas como substitutas universais da cirurgia ou do tratamento tópico. A seleção terapêutica exige avaliação individualizada da gravidade, das comorbidades, do histórico cirúrgico, da resposta às intervenções anteriores e dos objetivos clínicos, reconhecendo

a potencial complementaridade entre as diferentes modalidades de tratamento (CHEN *et al.*, 2023; ANSELMO-LIMA *et al.*, 2024).

Apesar dos avanços recentes, a ausência de biomarcadores preditivos suficientemente validados e a heterogeneidade das populações, intervenções e desfechos avaliados limitam a comparação direta entre os agentes biológicos e sua seleção individualizada (DE CORSO *et al.*, 2025; OURANOS *et al.*, 2026). Adicionalmente, a concentração das evidências terapêuticas na RSC grave com pólipos nasais restringe sua generalização para outras apresentações da doença. Persistem, ainda, incertezas quanto à segurança em longo prazo dos imunobiológicos e à durabilidade dos benefícios após a redução ou suspensão do tratamento. Essas limitações reforçam a necessidade de estudos comparativos e longitudinais que permitam aprimorar a estratificação dos pacientes e avaliar a eficácia e a segurança das diferentes estratégias terapêuticas em longo prazo.

CONCLUSÃO

A rinossinusite crônica exige uma abordagem individualizada, integrando diagnóstico clínico, endótipos inflamatórios e resposta terapêutica. Os avanços na compreensão de seus mecanismos imunológicos ampliaram as possibilidades de tratamento, especialmente com as terapias biológicas, que complementam o tratamento tópico e a cirurgia endoscópica nasossinusal, contribuindo para a aplicação da medicina de precisão e a busca pela remissão clínica sustentada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALOBID, I. *et al.* Effect of different therapeutic strategies on olfactory outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology, v. 34, p. 218, 2024. doi: 10.18176/jiaci.0987.

ANSELMO-LIMA, W.T. *et al.* Brazilian guideline for the use of immunobiologicals in chronic rhinosinusitis with nasal polyps – 2024 update. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, v. 90, 2024. doi: 10.1016/j.bjorl.2024.101394.

BHAT, A.M. *et al.* Topical steroids for chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. International Forum of Allergy & Rhinology, v. 14, p. 1477, 2024. doi: 10.1002/alr.23367.

CHEN, J. *et al.* Comparative short-term efficacy of endoscopic sinus surgery and biological therapies in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a network meta-analysis. Clinical and Translational Allergy, v. 13, e12269, 2023. doi: 10.1002/clt2.12269.

DE CORSO, E. *et al.* Dupilumab versus omalizumab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and coexisting asthma (EVEREST): a multicentre, randomised, double-blind, head-to-head phase 4 trial. The Lancet Respiratory Medicine, v. 13, p. 1067, 2025. doi: 10.1016/S2213-2600(25)00287-5.

DEWEY, J. *et al.* Efficacy of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a systematic review of systematic reviews. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, v. 283, p. 2077, 2026. doi: 10.1007/s00405-025-09802-1.

FOKKENS, W.J. *et al.* European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. Rhinology, v. 58, 2020. doi: 10.4193/Rhin20.600.

FUJIEDA, S. *et al.* Mepolizumab in CRSwNP/ECRS and NP: the phase III randomised MERIT trial in Japan, China, and Russia. Rhinology, v. 62, p. 576, 2024. doi: 10.4193/Rhin24.156.

GEVAERT, P. *et al.* Efficacy and safety of twice per year depemokimab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (ANCHOR-1 and ANCHOR-2): phase 3, randomised, double-blind, parallel trials. The Lancet, v. 405, p. 911, 2025. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00197-7.

KATO, A.; KITA, H. The immunology of asthma and chronic rhinosinusitis. Nature Reviews Immunology, v. 25, p. 56, 2025. doi: 10.1038/s41577-025-01159-0.

LIPWORTH, B.J. *et al.* Tezepelumab in adults with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The New England Journal of Medicine, v. 392, p. 1178, 2025. doi: 10.1056/NEJMoa2414482.

MAGBOUL, N. *et al.* Budesonide nasal irrigation for chronic rhinosinusitis: a meta-analysis of therapeutic outcomes and safety profile. Rhinology, v. 63, p. 130, 2025. doi: 10.4193/Rhin24.349.

MIN, H.K. *et al.* Global incidence and prevalence of chronic rhinosinusitis: a systematic review. Clinical & Experimental Allergy, v. 55, p. 52, 2025. doi: 10.1111/cea.14592.

OURANOS, K. *et al.* Comparative efficacy of biologic agents for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: systematic review and network meta-analysis. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2026. doi: 10.1016/j.jaci.2026.06.016.

PAYNE, S.C. *et al.* Clinical practice guideline: adult sinusitis update. Otolaryngology–Head and Neck Surgery, v. 173, S1, 2025. doi: 10.1002/ohn.1344.

PHILPOTT, C. *et al.* The clinical effectiveness of clarithromycin versus endoscopic sinus surgery for adults with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps (MACRO): a pragmatic, multicentre, three-arm, randomised, placebo-controlled phase 4 trial. The Lancet, v. 406, p. 926, 2025. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01248-6.

SANT'ANA, J. *et al.* Effect of budesonide nasal irrigation in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps without prior sinus surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. International Forum of Allergy & Rhinology, v. 16, p. 681, 2026. doi: 10.1002/alr.70112.

SHEN, S. *et al.* Stapokibart for severe uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps: the CROWNS-2 randomized clinical trial. JAMA, v. 334, p. 962, 2025. doi: 10.1001/jama.2025.12515.

SHIN, J.J. *et al.* Clinical practice guideline: surgical management of chronic rhinosinusitis. Otolaryngology–Head and Neck Surgery, v. 172, S1, 2025. doi: 10.1002/ohn.1287.

TOPPILA-SALMI, S. *et al.* Endotyping in chronic rhinosinusitis: an EAACI Task Force report. Allergy, v. 80, p. 132, 2025. doi: 10.1111/all.16418.

VIRCHOW, J.C. *et al.* Remission in global airway diseases: EUFOREA consensus paper. Allergy, 2026. doi: 10.1111/all.70415.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. Journal of Advanced Nursing, v. 52, p. 546, 2005. doi: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.